

**LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10: C91.0)**

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>I. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10: C91.0)</b>		
<p>W ramach części I programu lekowego chorym na ostrą białaczkę limfoblastyczną udostępnia się poniższe terapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji wcześniej stosowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <i>ponatynibem</i> (dorośli pacjenci z obecnością genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia),</li> </ol> </li> <li>2) w pierwszej całkowitej remisji: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <i>blinatumomabem</i> (dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia),</li> </ol> </li> <li>3) od 2. lub kolejnej linii leczenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <i>blinatumomabem</i> (dzieci i dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia),</li> <li>b) <i>inotuzumabem ozogamycyny</i> (dorośli pacjenci bez względu na obecność chromosomu Filadelfia),</li> </ol> </li> <li>4) w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową (MRD): <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <i>blinatumomabem</i> (dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia),</li> </ol> </li> </ol> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p>	<p><b>1. Dawkowanie leków</b></p> <p><b>1.1. ponatynib</b></p> <p>Zalecana dawka początkowa <i>ponatynibu</i> wynosi 45 mg podawana doustnie raz na dobę.</p> <p>U pacjenta nietolerującego uprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL lub z opornością i współistniejącym podwyższonym ryzykiem powikłań w układzie sercowo-naczyniowym można stosować dawkę 30 mg lub 15 mg podawaną doustnie raz na dobę.</p> <p><b>1.2. blinatumomab</b></p> <p><b>1.2.1. w pierwszej całkowitej remisji</b></p> <p>Każdy cykl leczenia <i>blinatumomabem</i> trwa 28 dni (4 tygodnie), po którym następuje 14-dniowy (2-tygodniowy) okres bez leczenia.</p> <p>Cykle 1 - 4: <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p><b>1.1. Badania przy kwalifikacji do: terapii ponatynibem, terapii blinatumomabem od 2. lub kolejnej linii leczenia, lub terapii inotuzumabem ozogamycyny od 2. lub kolejnej linii leczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) badanie cytologiczne szpiku;</li> <li>3) dodatkowo w przypadku terapii <i>ponatynibem</i>: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi,</li> <li>e) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi,</li> <li>f) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi,</li> <li>g) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi;</li> <li>h) badanie molekularne PCR metodą jakościową lub ilościową na obecność genu <i>BCR-ABL*</i> we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne.</li> </ol> </li> <li>4) dodatkowo w przypadku terapii <i>blinatumomabem</i> u dorosłych i dzieci:</li> </ol>

<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2 albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej;</li> <li>2) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>3) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>5) zgoda pacjenta (dotyczy pacjentów w wieku rozrodczym) na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;</li> <li>8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</li> </ol> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii</b></p> <p><b>1.2.1. ponatynib</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>3) udokumentowana obecność genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia (Ph+);</li> </ol>	<p>W dniach 29-42 każdego cyklu leczenia <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).</p> <p><b>1.2.2. od 2. lub kolejnej linii leczenia</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie), a pomiędzy cyklami występuje 14-dniowy okres bez leczenia.</p> <p>Zalecana dobową dawką <i>blinatumomabu</i> jest ustalana według masy ciała pacjenta zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.).</p> <p>1) Pacjenci o masie ciała &lt;45 kg:</p> <p><u>Cykl 1: <i>blinatumomab</i> podawany jest:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w dniach 1-7 w dawce 5 µg/m<sup>2</sup> p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 9 µg);</li> <li>– w dniach 8-28 w dawce 15 µg/m<sup>2</sup> p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 28 µg).</li> </ul> <p>W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).</p> <p><u>Cykl 2: <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 15 µg/m<sup>2</sup> p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 28 µg).</u></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>a) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływową w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku lub krwi,</li> <li>b) badanie histopatologiczne lub cytomorfologiczne lub immunofenotypowe materiału tkankowego innego niż szpik lub krew w celu potwierdzenia obecności komórek białaczkowych z ekspresją CD19, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku lub obecności komórek białaczkowych we krwi,</li> <li>c) badania obrazowe w celu potwierdzenia pozaszpikowych ognisk choroby, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi;</li> <li>d) badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w momencie kwalifikacji do programu: <ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie ogólne i mikroskopowe, a w razie potrzeby badanie immunofenotypowe płynu mózgowo-rdzeniowego,</li> <li>lub</li> <li>– badania obrazowe OUN,</li> </ul> </li> <li>e) dodatkowo w przypadku kwalifikacji dziecka - badanie próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływową lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10<sup>-4</sup> w celu oceny mierzalnej choroby resztkowej;</li> </ol> <p>5) dodatkowo w przypadku terapii <i>inotuzumabem ozogamicyną</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie APTT,</li> <li>e) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</li> </ol>
--	---	--

<p>4) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:</p> <p>a) brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub całkowitej remisji cytogenetycznej po leczeniu konsolidującym remisję lub stwierdzone utrzymywanie się dodatniej mierzalnej choroby resztkowej w badaniu molekularnym po leczeniu konsolidującym remisję, pomimo stosowania <i>dazatynibu</i>,</p> <p>lub</p> <p>b) wznowa hematologiczna lub progresja molekularna pomimo stosowania <i>dazatynibu</i>,</p> <p>lub</p> <p>c) nietolerancja leczenia <i>dazatynibem</i>, uniemożliwiająca jego dalsze stosowanie, stwierdzona na dowolnym etapie leczenia,</p> <p>lub</p> <p>d) udokumentowana obecność mutacji T315I genu <i>BCR-ABL</i>, której wystąpienie stwierdzono na dowolnym etapie leczenia.</p>	<p>2) Pacjenci o masie ciała <math>\geq 45</math> kg:</p> <p><u>Cykl 1:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w dniach 1-7 w dawce 9 <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math> w ciągłej infuzji;</li> <li>– w dniach 8-28 w dawce 28 <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math> w ciągłej infuzji.</li> </ul> <p>W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).</p> <p><u>Cykl 2:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math> w ciągłej infuzji.</p> <p>W przypadku dzieci do ukończenia 1. roku życia dawkowanie i podawanie leku zgodnie ze schematem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego w leczeniu dzieci od ukończonego 1. roku życia.</p>	<p>f) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</p> <p>g) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD22 w szpiku lub krwi,</p> <p>h) badanie histopatologiczne lub cytomorfologiczne lub immunofenotypowe materiału tkankowego innego niż szpik lub krew w celu potwierdzenia obecności komórek białaczkowych z ekspresją CD22, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku lub obecności komórek białaczkowych we krwi,</p> <p>i) badania obrazowe w celu potwierdzenia pozaszpikowych ognisk choroby, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi,</p>
<p><b>1.2.2. blinatumomab (w pierwszej całkowitej remisji) – dorośli</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>3) ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B;</li> <li>4) brak obecności genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia;</li> <li>5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu;</li> <li>6) pierwsza całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <math>&lt; 5\%</math> komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych <math>\geq 1000/\mu\text{l}</math>, płytki krwi <math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math> i stężenie hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl oraz brak zmian pozaszpikowych);</li> </ol>	<p><b>1.2.3. w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową</b></p> <p>Cykl trwa 28 dni (4 tygodnie), a po nim występuje 14-dniowy okres bez leczenia.</p> <p><u>Cykl 1:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math> w ciągłej infuzji.</p> <p>W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).</p> <p>Jeśli po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego leczenie przerywa się na czas nieprzekraczający 7 dni, należy wznowić ten sam cykl leczenia tak, aby ukończyć podawanie infuzji w ciągu 28 dni</p>	<p><b>1.2. Badania przy kwalifikacji do terapii blinatumomabem w pierwszej całkowitej remisji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) biopsja szpiku z mielogramem (badanie potwierdzające całkowitą remisję może być wykonane w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do programu lekowego);</li> <li>3) badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w momencie kwalifikacji do programu: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) badanie ogólne i mikroskopowe, a w razie potrzeby badanie immunofenotypowe płynu mózgowo-rdzeniowego,</li> </ol> <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>b) badania obrazowe OUN.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>1.3. Badania przy kwalifikacji do terapii blinatumomabem w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową:</b></p>

7) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu.

### 1.2.3. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dzieci do ukończenia 1. roku życia

- 1) wiek do ukończenia 1. roku życia;
- 2) wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- 3) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych;
- 4) stosowanie uprzednio co najmniej jednej linii leczenia;
- 5) wznowa lub brak molekularnej remisji choroby;
- 6) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu;
- 7) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu *blinatumomabem*) – nie dotyczy dzieci, u których wystąpiła wznowa i nie jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

### 1.2.4. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dzieci od ukończonego 1. roku życia

- 1) wiek od ukończonego 1. roku życia do ukończenia 18. roku życia;
- 2) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- 3) brak obecności genu *BCR-ABL* lub chromosomu Filadelfia;
- 4) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych;
- 5) stosowanie uprzednio co najmniej jednej linii leczenia;

łącznie, wliczając w to dni przed przerwaniem i po przerwaniu cyklu. Jeśli przerwa spowodowana zdarzeniem niepożądanym trwała dłużej niż 7 dni, należy rozpocząć nowy cykl. Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu.

### 1.3. inotuzumab ozogamycyny

*Inotuzumab ozogamycyny* podawany jest dożylnie w infuzji trwającej 1 godzinę.

- 1) Pacjenci, u których planowane jest przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
- Leczenie trwa do maksymalnie 3 cykli.

Cykl 1: *inotuzumab ozogamycyny* podawany jest w 3 dawkach podzielonych:

- w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m<sup>2</sup> pc.,
- w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc., oraz
- w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,

co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m<sup>2</sup> pc./cykl.

Cykl 1. powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi lub w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności.

Cykle 2 i 3: *inotuzumab ozogamycyny* u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi podawany jest w każdym cyklu:

- w dniu 1. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,

1) ocena mierzalnej choroby resztkowej w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10<sup>-4</sup>;

2) badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w momencie kwalifikacji do programu:

- a) badanie ogólne i mikroskopowe, a w razie potrzeby badanie immunofenotypowe płynu mózgowo-rdzeniowego, lub
- b) badania obrazowe OUN.

## 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

### 2.1. ponatynibem

Badania wykonywane co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc, a następnie co 4 tygodnie:

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia);
- 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 4) oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi;
- 5) oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi;
- 6) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi;
- 7) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi;
- 8) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi;

Badania wskazane w pkt 5-8 wykonuje się tylko u chorych z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem.

### 2.2. blinatumomabem w pierwszej całkowitej remisji

Badanie wykonywane po każdym cyklu leczenia blinatumomabem:

<p>6) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:</p> <p>a) brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję, niezależnie od linii leczenia, definiowany jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– odsetek komórek blastycznych w szpiku <math>\geq 5\%</math></li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– obecność pozaszpikowych ognisk choroby,</li> </ul> <p>lub</p> <p>b) wznowa hematologiczna lub brak molekularnej remisji choroby (MRD<math>&gt;10^{-4}</math>) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia,</p> <p>lub</p> <p>c) wznowa hematologiczna po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych,</p> <p>lub</p> <p>d) wznowa u dzieci, u których nie jest planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych,</p> <p>lub</p> <p>e) wcześniejsze zakwalifikowanie do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączenie czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7 dni, ale nie dłuższa niż 14 dni).</p> <p>W przypadku takiego pacjenta badania do kwalifikacji powinny zostać wykonane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego;</p> <p>7) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc., oraz</li> <li>– w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,</li> </ul> <p>co odpowiada dawce całkowitej 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc./cykl.</p> <p>U pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w każdym cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m<sup>2</sup> pc.,</li> <li>– w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc., oraz</li> <li>– w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,</li> </ul> <p>co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m<sup>2</sup> pc./cykl.</p> <p>Cykl 2 i 3 trwają po 28 dni, w tym od dnia 21. następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu.</p> <p>2) Pacjenci, u których nie jest planowane przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</p> <p>Leczenie trwa do maksymalnie 6 cykli, jednakże w przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli CR lub CRi po 3 cyklach terapii, należy przerwać leczenie po 3 cyklach.</p> <p><u>Cykl 1</u>: <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w 3 dawkach podzielonych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m<sup>2</sup> pc.,</li> <li>– w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc., oraz</li> <li>– w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,</li> </ul> <p>co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m<sup>2</sup> pc./cykl.</p>	<p>1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia).</p> <p>Leczenie prowadzone jest w warunkach szpitalnych lub domowych.</p> <p><b>2.3. blinatumomabem w terapii od 2. lub kolejnej linii leczenia</b></p> <p>Badanie wykonywane po pierwszym i drugim cyklu leczenia:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia).</p> <p>Leczenie prowadzone jest (zarówno w przypadku dzieci jak i dorosłych) w warunkach szpitalnych lub domowych.</p> <p><b>2.4. inotuzumabem ozogamycyny</b></p> <p>Badania wykonywane w czasie pierwszego cyklu co najmniej 1 raz w tygodniu, przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu, a następnie co najmniej 1 raz w tygodniu w czasie drugiego i kolejnych cykli:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia);</li> <li>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi.</li> </ol> <p><b>2.5. blinatumomabem u pacjentów w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową</b></p> <p>Badanie wykonane po cyklu leczenia:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem (wykonana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia).</p> <p>Leczenie prowadzone jest w warunkach szpitalnych lub domowych.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p>
---	---	--

8) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu *blinatumomabem*) – nie dotyczy dzieci, u których nastąpiła wznowa i nie jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

#### 1.2.5. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dorośli

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- 4) brak obecności genu *BCR-ABL* lub chromosomu Filadelfia;
- 5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych;
- 6) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia;
- 7) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:
  - a) brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję definiowany jako:
    - odsetek komórek blastycznych w szpiku  $\geq 5\%$
    - lub
    - obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną
    - lub
    - obecność pozaszpikowych ognisk choroby,
  - lub
  - b) wznowa hematologiczna definiowana jako:
    - odsetek komórek blastycznych w szpiku  $\geq 5\%$
    - lub

Cykl 1. powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi lub w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności.

Cykle 2 i 3: *inotuzumab ozogamycyny* u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi podawany jest w każdym cyklu:

- w dniu 1. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,
- w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc., oraz
- w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,

co odpowiada dawce całkowitej 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc./cykl. U pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi *inotuzumab ozogamycyny* podawany jest w każdym cyklu:

- w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m<sup>2</sup> pc.,
- w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc., oraz
- w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,

co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m<sup>2</sup> pc./cykl.

Cykl 2 i 3 trwają po 28 dni, w tym od dnia 21. każdego cyklu następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu.

Cykle 4-6: *inotuzumab ozogamycyny* podawany jest w każdym cyklu:

- w dniu 1. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,
- w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc., oraz
- w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,

Badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia należy wykonać zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.

Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.

#### 3.1. ponatynibem

Badania wykonywane co 4 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, a następnie co 8-12 tygodni:

- 1) badanie cytogenetyczne lub badanie molekularne PCR metodą ilościową na obecność genu *BCR-ABL\** we krwi lub szpiku;
- 2) badanie cytologiczne szpiku.

#### 3.2. blinatumomabem w pierwszej całkowitej remisji

Badanie wykonywane po drugim i czwartym cyklu leczenia blinatumomabem:

- 1) biopsja aspiracyjna szpiku kostnego z mielogramem i oceną mierzalnej choroby resztkowej metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10<sup>-4</sup>.

#### 3.3. blinatumomabem w terapii od 2. lub kolejnej linii leczenia

Badania wykonywane po pierwszym i drugim cyklu leczenia:

- 1) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku lub krwi;

<p>– obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną</p> <p>lub</p> <p>– obecność pozaszpikowych ognisk choroby, po okresie remisji, tj. stanu, w którym żaden w powyższych warunków nie był spełniony,</p> <p>lub</p> <p>c) wcześniejsze zakwalifikowanie do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączenie czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7 dni, ale nie dłuższa niż 14 dni).</p> <p>W przypadku takiego pacjenta badania do kwalifikacji powinny zostać wykonane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego;</p> <p>8) brak cech zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN);</p> <p>9) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu <i>blinatumomabem</i>) – nie dotyczy chorych, u których wystąpiła wznowa i nie jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p><b>1.2.6. inotuzumab ozogamycyny (2. lub kolejna linia leczenia)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;</li> <li>4) ekspresja antygenu CD22&gt; 1% na komórkach białaczkowych;</li> </ol>	<p>co odpowiada dawce całkowitej 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc./cykl.</p> <p>Cykle 4-6 trwają po 28 dni, w tym od dnia 21. każdego cyklu następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz zmniejszania dawki leku zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p> <p>Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2) badanie histopatologiczne lub cytomorfologiczne lub immunofenotypowe materiału tkankowego innego niż szpik lub krew w celu oceny obecności komórek białaczkowych z ekspresją CD19 (jeżeli były stwierdzone w badaniu przy kwalifikacji);</li> <li>3) badania obrazowe pozaszpikowych ognisk choroby (jeżeli były stwierdzone w badaniu przy kwalifikacji).</li> </ol> <p><b>3.4. inotuzumabem ozogamycyny</b></p> <p>Badania wykonywane po każdym cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie cytologiczne szpiku;</li> <li>2) badania obrazowe pozaszpikowych lokalizacji nacieków białaczkowych, jeżeli przy kwalifikacji do leczenia <i>inotuzumabem ozogamycyny</i> stwierdzono pozaszpikowe nacieki i były one widoczne w badaniach obrazowych.</li> </ol> <p><b>3.5. blinatumomabem u pacjentów w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową</b></p> <p>Badanie wykonane po cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) ocena mierzalnej choroby resztkowej w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10<sup>-4</sup>.</li> </ol>
---	---	---

5) w przypadku pacjenta:

a) z chromosomem Filadelfia:

- brak całkowitej remisji po leczeniu przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji

lub

- wznowa hematologiczna po leczeniu przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji,

b) bez chromosomu Filadelfia:

- brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję

lub

- wznowa hematologiczna choroby.

### **1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową:**

#### **1.3.1. blinatumomab - dorośli**

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- 4) brak obecności genu *BCR-ABL* lub chromosomu Filadelfia;
- 5) ekspresja antygeny CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu;
- 6) stosowanie uprzednio co najmniej trzech schematów standardowego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (przez schemat rozumie się 1-szy, 2-gi cykl leczenia indukującego, 1-szy, 2-gi, 3-ci cykl leczenia konsolidującego oraz cykle

reindukujące według obowiązującego protokołu leczenia PALG);

- 7) całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 1000/\mu\text{l}$ , płytki krwi  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  i stężenie hemoglobiny  $\geq 9\text{ g/dl}$ );
- 8) obecność mierzalnej choroby resztkowej lub jej nawrót (definiowane jako MRD  $\geq 10^{-3}$ , tj. MRD  $\geq 0,1\%$  w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej  $10^{-4}$ );
- 9) brak uprzedniego przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;
- 10) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu;
- 11) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy).

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.

## **2. Określenie czasu leczenia w programie**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <p>1) <i>ponatynibem</i> – należy dążyć do wykonania możliwie szybko przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, a leczenie <i>ponatynibem</i> należy zakończyć przed przeszczepieniem. W przypadku braku dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby.</p> <p>2) <i>blinatumomabem</i> (w pierwszej całkowitej remisji) – można zastosować maksymalnie 4 cykle leczenia w schemacie sekwencyjnym ze standardową chemioterapią, tj.: 2 cykle blinatumomabu, następnie 3 cykle chemioterapii konsolidującej, następnie 1 cykl blinatumomabu, następnie 1 cykl chemioterapii konsolidującej, następnie 1 cykl blinatumomabu. Czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Chemioterapię konsolidującą należy realizować według aktualnego protokołu PALG.</p> <p>3) <i>blinatumomabem</i> od 2. lub kolejnej linii leczenia – można zastosować maksymalnie dwa cykle leczenia, a czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. W momencie kwalifikacji do leczenia <i>blinatumomabem</i>, o ile nie było to wykonane wcześniej, należy zlecić badania zmierzające do identyfikacji potencjalnego dawcy komórek krwiotwórczych (zgodnego w zakresie HLA rodzeństwa, dawcy niespokrewnionego lub dawcy haploidentycznego), w celu wykonania przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych po jednym lub dwóch cyklach leczenia <i>blinatumomabem</i> u chorego, który uzyskał:</p> <p>a) całkowitą remisję definiowaną jako spełnienie wszystkich następujących warunków:</p> |  |  |
|--|--|--|

- odsetek komórek blastycznych w szpiku <5%,
- brak komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,
- brak pozaszpikowych ognisk choroby,

lub

b) całkowitą remisję z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) – w przypadku kwalifikacji chorego do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;

4) *inotuzumabem ozogamycyny* – u chorego, u którego:

a) jest planowane przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych – można zastosować maksymalnie trzy cykle leczenia,

b) nie jest planowane przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych – można zastosować maksymalnie sześć cykli leczenia;

5) *blinatumomabem* u pacjenta w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową – można zastosować maksymalnie jeden cykl leczenia, a czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

### 3. Kryteria wyłączenia z programu

1) progresja choroby w trakcie leczenia;

2) brak remisji:

a) w przypadku terapii *ponatynibem*: brak całkowitej remisji hematologicznej po 3 miesiącach stosowania *ponatynibu* u chorego, u którego stwierdzono oporność na wcześniejsze leczenie *dazatynibem* lub nawrót hematologiczny,

b) w przypadku terapii *blinatumomabem* stosowanym od 2. lub kolejnej linii leczenia u dzieci: brak całkowitej remisji po pierwszym cyklu leczenia *blinatumomabem*, definiowany jako:

– odsetek komórek blastycznych w szpiku  $\geq 5\%$

lub

– obecność pozaszpikowych ognisk choroby,

c) w przypadku terapii *blinatumomabem* stosowanym od 2. lub kolejnej linii leczenia u dorosłych: brak całkowitej remisji po pierwszym cyklu leczenia definiowany jako:

– odsetek komórek blastycznych w szpiku  $\geq 5\%$

lub

– obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną

lub

– obecność pozaszpikowych ognisk choroby,

lub brak całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi);

d) w przypadku terapii *inotuzumabem ozogamycyny*: brak całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) po 3 cyklach leczenia;

3) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;

4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;

5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;

<p>6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, w tym:</p> <p>a) w przypadku stosowania <i>blinatumomabu</i> od 2. lub kolejnej linii leczenia – wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 7 dni,</p> <p>b) w przypadku stosowania <i>blinatumomabu</i> u pacjenta w pierwszej całkowitej remisji albo w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową – wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 14 dni;</p> <p>7) okres ciąży lub karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>		
---	--	--

## II. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ Z KOMÓREK B (ICD-10: C91.0) – Terapia CAR-T

<p>W ramach części II. programu lekowego chorym na oporną lub nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem:</p> <p>1) <i>tisagenlecleucelu</i> (pacjenci w wieku do 25 lat włącznie), albo</p> <p>2) <i>breksukabtagenu autoleucel</i> (pacjenci w wieku 26 lat i powyżej), <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p>	<p><b>1. Dawkowanie leku</b></p> <p>Schemat dawkowania <i>tisagenlecleucelu</i> oraz <i>breksukabtagenu autoleucel</i> zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tych substancji czynnych.</p> <p>Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i>. Przed podaniem <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i> zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami</p>	<p><b>1. Badania</b></p> <p><b>1.1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego;</p> <p>2) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</p> <p>3) ocena funkcji wątroby, tj.:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>b) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</p> <p>4) ocena funkcji nerek, tj.:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p>
---	---	--

<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B;</li> <li>2) nawrót choroby lub oporność na wcześniejsze leczenie;</li> <li>3) przewidywany czas przeżycia pacjenta co najmniej 12 tygodni od momentu kwalifikacji do programu.</li> </ol> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii</b></p> <p><b>1.2.1. tisagenlecleucel</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek do 25 lat (włącznie);</li> <li>2) stan sprawności <math>\geq 50</math> według skali Karnofsky'ego (wiek <math>\geq 16</math> lat) lub Lansky'ego (wiek <math>&lt; 16</math> lat);</li> <li>3) spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) drugi lub kolejny nawrót;</li> <li>lub</li> <li>b) nawrót po przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych (allo-HSCT) i po co najmniej 4 miesiącach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem <i>tisagenlecleucelu</i>,</li> <li>lub</li> </ol> </li> </ol>	<p>aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tych produktów.</p> <p><i>Tisagenlecleucel</i> oraz <i>breksukabtagen autoleucel</i> muszą być podawane w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptację MZ po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej odnośnie pobierania i wykorzystania autologicznych limfocytów. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi <i>tisagenlecleucel</i> lub <i>breksukabtagenem autoleucel</i>.</p> <p><b>2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego</b></p> <p>Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i>.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>b) oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> <li>5) ocena cytologiczna, cytometryczna wraz z potwierdzeniem obecności antygenu CD19 na blastach białaczkowych lub ocena molekularna aspiratu szpiku kostnego dokumentująca oporność lub nawrót choroby;</li> <li>6) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);</li> <li>7) badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub NMR);</li> <li>8) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>9) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy);</li> <li>10) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs – w przypadku dodatnich anti-HBc wykonać HBV DNA);</li> <li>11) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anti-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anti-HCV);</li> <li>12) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</li> <li>b) oznaczenie APTT,</li> <li>c) oznaczenie INR,</li> <li>d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</li> <li>e) oznaczenie stężenia D-dimerów;</li> </ol> </li> <li>13) oznaczenie stężenia immunoglobuliny IgG;</li> <li>14) elektrokardiografia (EKG);</li> <li>15) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA.</li> </ol> <p><b>1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem tisagenlecleucelu albo breksukabtagenu autoleucel:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</li> </ol>
---	---	--

c) pierwotna oporność na leczenie definiowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) po 2 cyklach standardowej chemioterapii lub chemiooporność definiowana jako nieosiągnięcie CR po jednym cyklu leczenia reindukującego stosowanego w nawrocie ostrej białaczki limfoblastycznej,

lub

d) ostra białaczka limfoblastyczna z obecnym chromosomem Filadelfia, z nietolerancją lub z niepowodzeniem leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL (TKI) albo przeciwwskazania do terapii TKI,

lub

e) brak kwalifikacji do allo-HSCT ze względu na choroby współistniejące, przeciwwskazania do leczenia kondycjonującego przed allo-HSCT, brak odpowiedniego dawcy lub wcześniejsze allo-HSCT;

4) prawidłowa funkcja nerek (klirens kreatyniny powyżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> albo stężenie kreatyniny w surowicy w normie według wieku i płci);

5) aktywność aminotransferazy alaninowej  $\leq 5$  razy powyżej górnej granicy normy dla wieku;

6) stężenie bilirubiny  $< 2,0$  mg/dl;

7) funkcja skurczowa lewej komory  $\geq 28\%$  potwierdzona przez echokardiogram lub frakcja wyrzutowa lewej komory  $\geq 45\%$  potwierdzona za pomocą echokardiogramu.

#### **1.2.2. breksukabtagenem autoleucel**

1) wiek 26 lat i powyżej;

2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;

3) obecność w szpiku kostnym  $> 5\%$  blastów białaczkowych CD19+;

2) białka ostrej fazy:

a) oznaczenie stężenia CRP,

b) oznaczenie stężenia ferrytyny;

3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (jak w pkt 1.1.);

4) ocena funkcji nerek (jak w pkt 1.1.);

5) ocena funkcji wątroby (jak w pkt 1.1.);

6) ocena cytologiczna i cytometryczna (wraz z potwierdzeniem obecności antygenu CD19 na blastach białaczkowych) aspiratu szpiku lub nacieku pozaszpikowego bezpośrednio przed podaniem CAR-T (badanie można pominąć, jeśli od wykonania biopsji aspiracyjnej szpiku przy kwalifikacji do programu upłynęło mniej niż 3 tygodnie).

#### **1.3. Badania w dniu następnym po podaniu tisagenlecleucelu albo breksukabtagenu autoleucel**

1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;

2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:

a) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),

b) oznaczenie APTT,

c) oznaczenie INR,

d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,

3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS):

a) oznaczenie stężenia CRP,

b) oznaczenie stężenia ferrytyny,

c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),

d) oznaczenie stężenia D-dimerów.

4) spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

a) pierwotna oporność na leczenie definiowana jako brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu pierwszej linii,

lub

b) pierwszy nawrót choroby w przypadku remisji trwającej  $\leq 12$  miesięcy;

lub

c) drugi lub kolejny nawrót choroby;

lub

d) nawrót po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i po co najmniej 100 dniach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem *breksukabtagenu autoleucel*,

lub

e) ostra białaczka limfoblastyczna z obecnym chromosomem Filadelfia, z nietolerancją lub z niepowodzeniem leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL (TKI) albo przeciwwskazania do terapii TKI;

5) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie *tisagenlecleucelu* albo jedno podanie *breksukabtagenu autoleucel*). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.

## 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T

1) codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS;

2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:

a) oznaczenie stężenia CRP,

b) oznaczenie stężenia ferrytyny,

c) oznaczenie stężenia fibrynogenu,

d) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),

e) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),

f) oznaczenie APTT,

g) oznaczenie INR,

h) oznaczenie stężenia D-dimerów,

(przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi);

3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz;

4) morfologia krwi obwodowej;

5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);

6) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;

7) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;

8) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;

9) oznaczenie stężenia elektrolitów.

Badania wskazane w pkt 4-9 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania CAR-T, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.

### 3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu

Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:

- 1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe;
- 4) zakażenie HIV;
- 5) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, C;
- 6) współistnienie wrodzonych chorób genetycznych przebiegających z upośledzoną czynnością szpiku, takich jak niedokrwistość Fanconiego, zespół Kostmanna, zespół Schwachmana-Diamonda i innych;
- 7) przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) w stopniu 2-4;
- 8) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków jak:
  - a) cyklofosfamid i fludarabina albo cytarabina i etopozyd – w przypadku leczenia *tisagenlecleucel*,
  - b) cyklofosfamid i fludarabina – w przypadku leczenia *breksukabtagenem autoleucel*;
- 9) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc;
- 10) aktywna hemoliza;
- 11) aktywna koagulopatia;
- 12) aktywna choroba autoimmunologiczna;
- 13) pierwotny niedobór odporności;
- 14) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19);
- 15) jedynie w przypadku terapii *breksukabtagenem autoleucel*:
  - a) izolowana pozaszpikowa wznova ALL,

Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy.

Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.

### 3. Monitorowanie skuteczności leczenia:

**3.1.** Badania wykonywane w pierwszym roku od podania *tisagenlecleucelu* albo *breksukabtagenu autoleucel* co 1 miesiąc przez pierwsze trzy miesiące, a następnie co 3 miesiące:

- 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;
- 2) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

**3.2.** Badania wykonywane w pierwszym roku od podania *tisagenlecleucelu* albo *breksukabtagenu autoleucel* co 3 miesiące:

- 1) ocena cytologiczna, cytometryczna lub molekularna aspiratu szpiku kostnego (w przypadku podania *tisagenlecleucelu* albo *breksukabtagenu autoleucel*) lub nacieku pozaszpikowego (jeśli dotyczy w przypadku podania *tisagenlecleucelu*);
- 2) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);
- 3) oznaczenie stężenia immunoglobuliny IgG (w celu ewentualnego leczenia substytucyjnego immunoglobulinami zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla odpowiedniego leku).

<p>lub</p> <p>b) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez ALL.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i>.</p>		<p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p> <p>Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.</p>
		<p><b>1. Monitorowanie programu – DOTYCZY KAŻDEJ Z CZĘŚCI PROGRAMU</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego lub przez Zespół Koordynacyjny (jeśli dotyczy) dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) całkowita remisja (CR),</li> <li>b) całkowita remisja z obecnością mierzalnej choroby resztkowej (CR MRD+),</li> <li>c) całkowita remisja z ujemną mierzalną chorobą resztkową (CR MRD-),</li> <li>d) nawrót choroby (Rel),</li> <li>e) przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS),</li> </ul>

		<p>f) całkowite przeżycie (OS);</p> <p>Zespół Koordynacyjny (w przypadku, gdy występuje, zgodnie z opisem wskazanym w odpowiedniej części programu) analizuje przekazane dane dotyczące ww. wskaźników skuteczności terapii i podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym (tj. w odpowiedniej części programu) na koniec każdego roku;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p> <p>*badania wykonywane wyłącznie w laboratoriach, które uzyskały certyfikat standaryzacji oznaczania genu BCR/ABL wydawany przez PALG (Polish Adult Leukemia Group) lub Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka.</p>
--	--	---